



Problematika *Clostridium difficile*

Renata Tejkalová

Mikrobiologický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně



Diagnostika a léčba kolitidy vyvolané *C. difficile*

Doporučený postup (www.infekce.cz.)

Jiří Beneš, Petr Husa, Otakar Nyč

Společnost infekčního lékařství ČLS JEP

Společnost pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP

Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP



Etiologicky postavená definice

CDAD: Clostridium difficile-associated disease
Clostridium difficile-associated diarrhoe

CDI: Clostridium difficile infection

= onemocnění, která způsobuje Clostridium difficile.

průjem objevující se několik hodin po první aplikaci ATB nebo až 6- 8 týdnů po ukončení antibiotické léčby a vyvolaný toxigenním kmenem CD

Zdroj : residuální nebo exogenní (30-40% pacientů v nemocnici a 5-10% v komunitě je kolonizovaných kmenem CD)

Podmínkou stanovení této diagnózy je určení etiologie (průkaz agens, průkaz toxinu, evt. koloskopie).

Příčinou nemoci je nejčastěji předchozí ATB léčba, ale i cytostatika nebo operace (bez ATB).



Patogeneticky postavená definice

Postantibiotická kolitida

AAC: antibiotic-associated colitis

AAD: antibiotic-associated diarrhea

= průjmové onemocnění po podání ATB

- Clostridium difficile*
- Staphylococcus aureus*
- Clostridium perfringens*
- Klebsiella oxytoca*
- Salmonella* spp.
- G-rezistentní tyčky
- Candida* spp.
- nebo jen dysmikrobie



Clostridium difficile

- jen vzdáleně příbuzné *C. perfringens*, *C. tetani*, *C. botulinum* (primárně neinvazivní bakterie)
- invazivita až v přítomnosti toxinů (**toxin A – enterotoxin, toxin B – cytotoxin**) - dysrupce cytoskeletu, retrakce buněk, apoptóza nekróza sliznice → nekróza střevní stěny
- tvorba spór
- součást flóry GIT (<3%) u zdravých dospělých
- obtížná kultivace
- přirozeně nižší citlivost k řadě ATB



Podmínky vzniku CDI

- Přítomnost toxigenního kmene CD
- Potlačení fyziologické flóry

Vysoké riziko:

chinolony, cefalosporiny, širokospektré peniciliny, klindamycin

Nízké riziko:

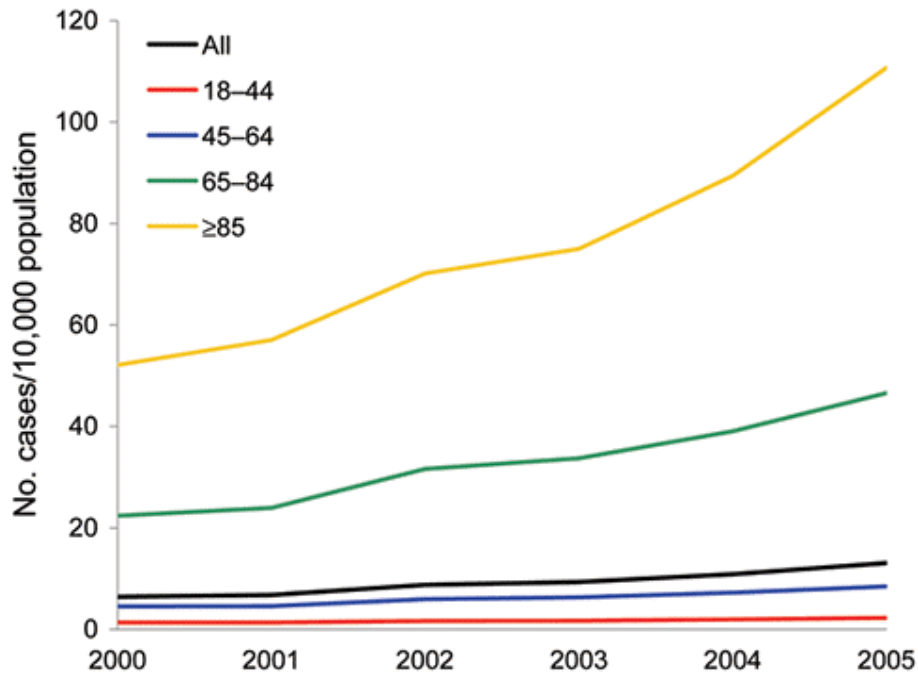
Aminoglykosidy, kotrimoxazol, penicilin, tetracykliny, tigecyklin

Výskyt CDAD i po přípravcích *in vitro* účinných (glykopeptidy...)

- Snížená funkce imunitního systému
- Zhoršená střevní peristaltika
- Invazivní GIT výkony
- Léky snižující žaludeční kyselost (inhibitory protonové pumpy)

Incidence CDI ve světě

Výskyt infekcí způsobených *C. difficile* v jednotlivých věkových skupinách v USA, 2000–2005





Klinický obraz

- akutní průjmové onemocnění (nespec.)
- APO + meteorismus, bolesti břicha, subileus, leukocytóza
(smrtnost 10-15%)
- toxické megakolon
(smrtnost 30-50 %)



Symptomatologie CDI

Klinické projevy: Široké spektrum příznaků, nejčastěji 5.-10. den ATB léčby, **profuzní průjem, někdy i s hlenem a krví 50 – 60 %**, febrílie 20- 30 %, bolesti břicha, meteorismus, někdy susp. inkontinence (jen malé porce stolice) nausea, anorexie, okultní krvácení, hypalbuminémie, dehydratce, celkové vyčerpání, apatie peritoneální dráždění, toxické megakolon, perforace, sepse, septický šok

Příčiny rozdílných klinických projevů infekce CD:

Rozdílné faktory virulence, rizikové faktory nemocného (komorbidity), hladina cirkulujících IgG a lokálních IgA proti toxinům...



Těžká forma CDI

- horečka $>38,5$ °C
 - zimnice a třesavky
 - hemodynamická nestabilita včetně septického šoku
 - známky peritonitidy
 - paralytický ileus
 - leukocytóza $> 15.000 \times 10^6/l$
 - posun doleva (> 20 % tyčí v diferenciálu leukocytů)
 - vzestup kreatininu v séru (>50 % nad normál)
 - vzestup hladiny laktátu v séru
 - pseudomembranózní kolitida zjištěná koloskopicky
 - rozpětí tračníku prokázané zobrazovacím vyšetřením
- + věk ≥ 65 let, závažné komorbidity a/nebo závažná porucha imunity



Rekurence

- **Relaps** (mikroby či spóry zůstaly v GIT)
- **Recidiva** (nová infekce zevnějška)

Vysoká vnímavost k rekurenci trvá, dokud se neobnoví mikroflóra v GIT.
Obvykle do 2 měsíců po předchozí atace.

Pravděpodobnost po **1. atace** 15-25 %

Pravděpodobnost po **2. atace** 40-50 %



Diagnostika CDI

Provádět **jen při klinickém podezření** na CDI, ne u bezpříznakových osob!

- Laboratorní – mikrobiologická
pro diagnostiku střevních infekcí vyvolaných CD je zásadní průkaz toxinů !!!
- Endoskopická – kolonoskopie, sigmoideoskopie
- Radiografická –nativní RTG břicha, CT



Laboratorní diagnostika

- Průkaz cytotoxicity na tkáňové kultuře
cytotoxických esejí (CCA)

- Průkaz toxinů
vyšetřovat oba toxiny!
vysoce specifické, ale senzitivita 60-
80%

- Průkaz GDH (specifický antigen)
vysoká negativní prediktivní hodnota

- Kultivace
2-3 dny, citlivost 99%

- PCR

TECHLAB® C. DIFF QUIK CHEK COMPLETE

Rychlá **membránová enzymová imunoanalýza** pro detekci **antigenů GDH** (glutamát dehydrogenázy) a **toxinů A a B** bakterie *Clostridium difficile* v jediné detekční kazetě.



Laboratorní diagnostika

Vzorek stolice

GDH neg.

CDI neg.

GDH poz.

toxiny neg.

toxiny poz.

kult. neg.

PCR neg.

CDI neg.

kult. poz.

PCR poz.

CDI poz.

CDI poz.



Terapie CDI

Obecné zásady:

- Pokud možno přerušení antibiotické léčby, nebo náhrada méně rizikovým přípravkem
- Náhrada tekutin a elektrolytů
- Neléčit kolonizaci
- Nepoužívat přípravky tlumící peristaltiku

Terapie CDI

První epizoda nebo první rekurence

Lehké až středně těžké CDI:

Metronidazol 250 mg p.o. 4x denně nebo 500 mg 3x denně po 3-4 dnech zhodnotit klinický efekt a pokud se léčba jeví jako neúspěšná nutno přejít na Vankomycin 125 –250- mg p.o. 4 x denně

Těžká CDI:

Vankomycin 125 –250 mg p.o. 4 x denně event. + Metronidazol i.v.
3x 500 mg

Pacient s poruchou pasáže NGS nebo klyasma

Délka léčby : 10- 14 dní



Terapie CDI

Druhá a další rekurence nebo první rekurence + závažné rizikové faktory

Vankomycin 125 –250 mg p.o. 4 x denně event. + Metronidazol
i.v. 3x 500 mg

....a dále

Sestupné dávkování VAN (raději ambulantně - VRE)

125 mg p.o. 1. týden 2× denně,
 2. týden 1× denně,
 3. týden 1× obden,
 4. týden 1× za 3 dny



Toxické megakolon

VAN 500 mg/50-200 ml FR
v klyzmatu á 4-12 hod
+ MET 500 mg i.v. á 8 hod.

Při zhoršování stavu kolektomie.

Indikace: leukocyty $\geq 30\,000 \times 10^6/l$ *a/nebo*
laktatemie $\geq 3,5$ mmol/l.

CAVE: leukocyty $\geq 50\,000 \times 10^6/l$ *a/nebo*
laktatemie $\geq 3,5$ mmol/l

smrtnost $\geq 50\%$



Fidaxomicin

Velké naděje, dosud bez vlastních zkušeností

V porovnání s VAN a MET:

- vyšší účinnost in vitro
- větší selektivita účinku
- větší spolehlivost léčby
- komfortnější užívání
- výhody z hlediska ATB politiky



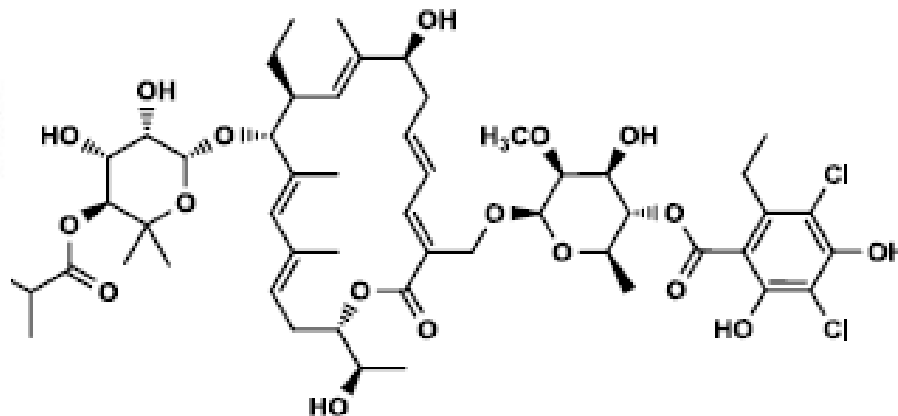
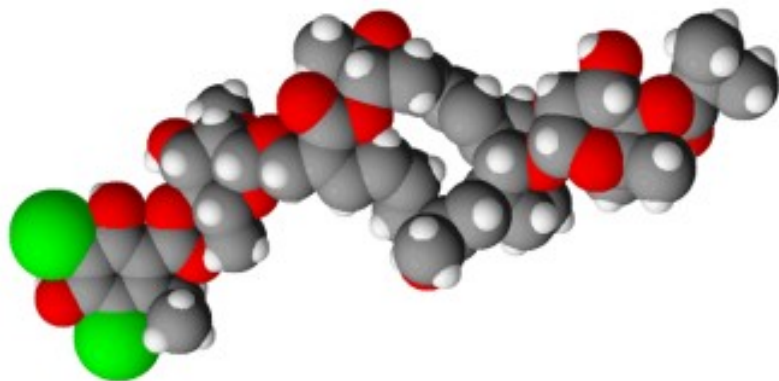
Další léčebné možnosti

rifaximin	p.o., 2x 200 mg
teikoplanin	p.o., 2x 100-400 mg (≈ VAN)
tigecyklin	i.v., 2x 50 mg (úvod 100 mg)
probiotika	<i>Saccharomyces boulardii</i>
infuze Ig	i.v., 150-400 mg/kg
fekální bakterioterapie (sonda nebo klyзма)	
nitazoxanid, kys. fusidová, ramoplanin, specifické Ig	

Fidaxomicin (DIFICLIR™)

chemická struktura – makrocykl!

Fidaxomicin (C₅₂H₇₄Cl₂O₁₈)



Je prvním antibiotikem nové třídy známé jako **makrocykly**¹

Produkt fermentace *Dactylosporangium aurantiacum*¹

Nenasycené 18-členné makrocyklické jádro se dvěma vysoce funkčními cukernými postranními řetězci²

Hlavní metabolit fidaxomicinu je produkt hydrolýzy, OP-1118³

1. Miller. Expert Opin Pharmacother 2010;11:1569–1578;
2. Swanson et al. Antimicrobial Agents Chemother 1991;35:1108–11;
3. Astellas Pharma Europe Ltd. Data on file, FDX/11/0003/EU.

Indikace, dávkování a způsob užívání fidaxomicinu

Fidaxomicin (DIFICLIR™)

Indikace

Léčba infekcí způsobených *Clostridium difficile* (CDI), také známých jako klostridiový průjem (CDAD),
u dospělých

Je třeba brát ohled na oficiální doporučení užívání antibiotik

Dávkování a způsob podání

DIFICLIR je určen pro perorální užití

Dodáván jako lék ve tvaru kapsle, potahované tablety obsahující 200 mg fidaxomicinu

Doporučená dávka je 200 mg for 2xd po dobu 10-ti po sobě jdoucích dní

Hypervirulentní kmen CD ribotyp 0 27

Od r. 2003 hlášen v Evropě, Kanadě a USA výskyt epidemií CD, roste morbidita i mortalita a roste počet léčebných selhání (ribotyp 0 27 poprvé izolován v r.1988 ve Francii), dnes další ribotypy (127, 078,001, **176**...)

kmen je: a) **hypertoxigenní**, tj. došlo k mutaci, která způsobuje až 20x vyšší produkci klostridiových toxinů

b) má **schopnost se šířit epidemicky**

c) **je vysoce rezistentní k ATB**

(snížená citlivost k metronidazolu) a spóry jsou odolné k desinf. prostředkům

(zejména alkoholovým)

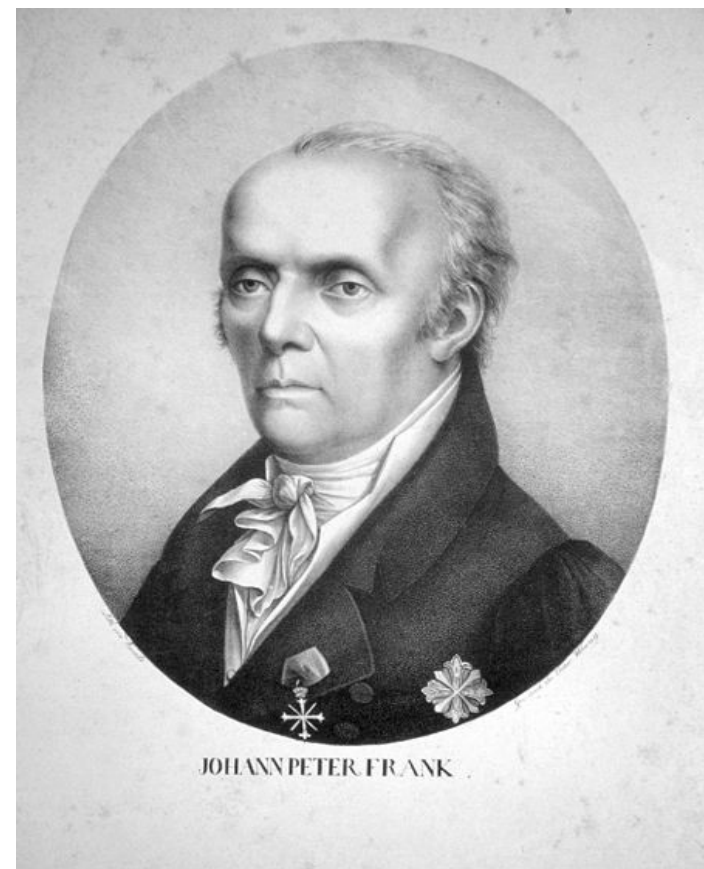
d) v nemocnicích se **šíří jako typická NI**

Doporučení ECDC: zavést molekulární typizaci kultivačně zachycených toxigenních kmenů (NRL pro CD 0 27ve FN Motol)

Zásady správné antimikrobiální profylaxe v chirurgii

„Může existovat větší protiklad než nemoc získaná v nemocnici? Je to zlo, které člověk získá tam, kde chtěl být svých neuhů zbaven .“

J . P .Frank





Cíl a princip předoperační profylaxe

Cíl PAP: snížení rizika vzniku infekce v důsledku mikrobiální kontaminace operačního pole

Princip PAP: zajištění účinné baktericidní koncentrace ATB s optimálním spektrem v operačním poli od počátku, po celou dobu trvání chirurgického výkonu

Podmínky účinné PAP: Intravenosní podání dostatečné dávky vhodného ATB s baktericidním účinkem **před počátkem chirurgického výkonu**



Riziko infekce v místě chirurgického výkonu

Riziko ICHV = $\frac{\text{dávka bakteriální kontaminace} \times \text{virulence}}{\text{odolnost pacienta}}$

Pronikavý nárůst rizika vzniku IChV je při kontaminaci 10^5 a více buněk v 1g tkáně, při implantaci cizorodého materiálu klesá infekční dávka na $10^2/1$ g.

- Pozor na přítomnost **umělého materiálu** (kloubní náhrady, chlopně, pak stačí mnohem menší bakteriální nálož)
- Pozor na různé **komorbidity** pacienta

Pooperační podání antibiotik nemůže nahradit správné ošetrovací techniky!



Chirurgická profylaxe u rizikových pacientů

U chirurgických výkonů, kdy antibiotická profylaxe není doporučena je třeba zohlednit **rizikové skupiny pacientů:**

- věk nad 70 let
- špatné výživové podmínky nebo obezita
- diabetes mellitus
- pacienti s chopenní náhradou, kloubní náhradou, implantovanou cévní protézou, pacemakerem
- pacienti po transplantaci
- pacienti po chemoterapii, kortikodependentní, imunosuprimovaní a neutropeničtí

VÝVOJ PROFYLAXE

DÁVKA

1. 1 - 2 hodiny před anestézií
2. 2 - 5 dnů po výkonu

1. 1 - 2 hodiny před anestézií
2. 1 - 2 dny po výkonu

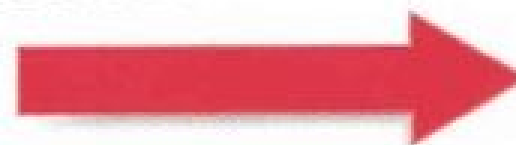
1. 1 hodina před anestézií
2. 1 až 2 dávky po výkonu

Aplikace ATB v úvodu anestézie

PROFYLAXE



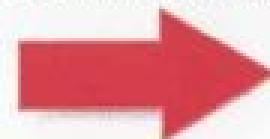
DLOUHÁ



KRÁTKÁ



ULTRA KRÁTKÁ



ONE SHOT

Den



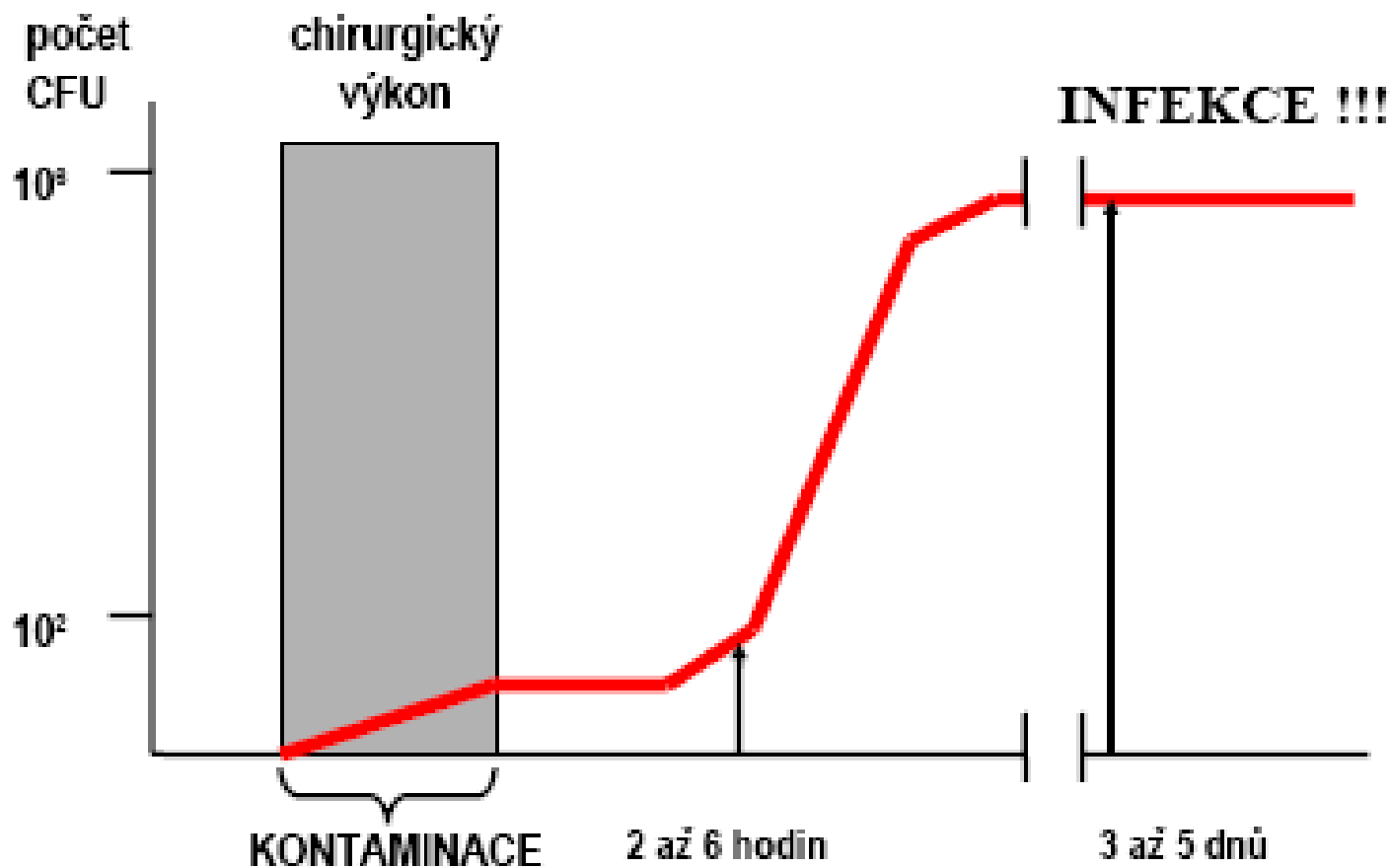


Obecné zásady ATB profylaxe

- Rozhodujícím obdobím pro vznik infekce je **doba trvání výkonu a následující 3-4 hod** (chráněné koagulum)
- ATB nutno aplikovat i.v. **asi 20- 30 min. před výkonem (před incizí)**, většinou v úvodu do anestezie s premedikací
- Při operačním výkonu **delším než 2 hodiny a při ztrátě krve větší než 1,5 litru krve**, je třeba na sále aplikovat **další dávku ATB (biologický poločas ATB = doba, za kterou klesne množství farmaka v těle = koncentrace v krvi na polovinu počáteční hodnoty)**
- V **ostatních případech** antibiotická profylaxe zahrnuje **pouze jednu dávku** antibiotika
- Není prokázáno zvýšení incidence SSI- Surgical Site Infection s opakováním dávky antibiotika (mimo některých výkonů ortopedie a kardiochirurgie).
- ATB **baktericidní, netoxická** s vhodnou farmakokinetikou
- Aplikace ATB po operačním výkonu je z hlediska profylaxe **neúčinná**

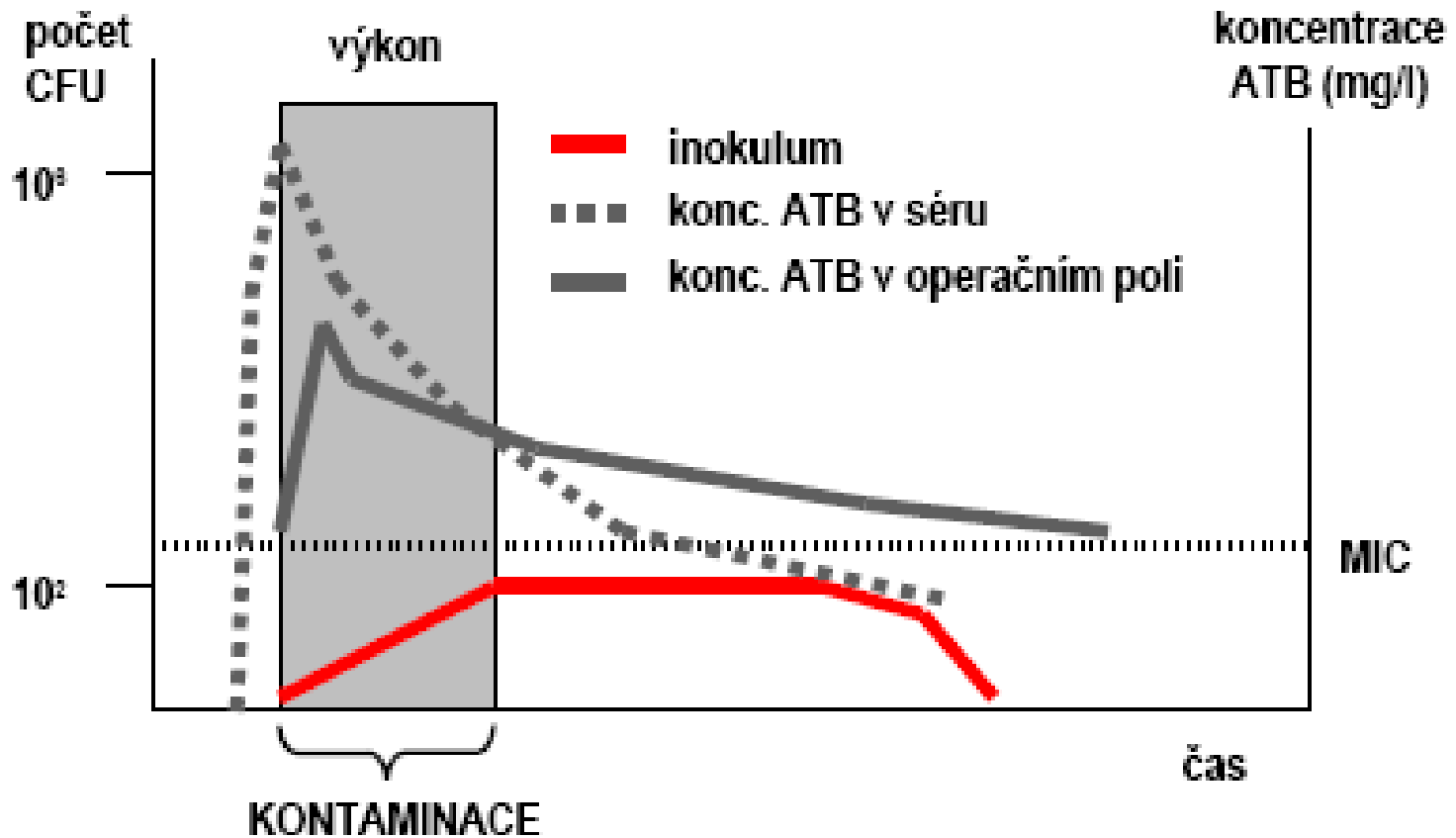


Časové parametry vzniku ICHV bez aplikace antibiotika



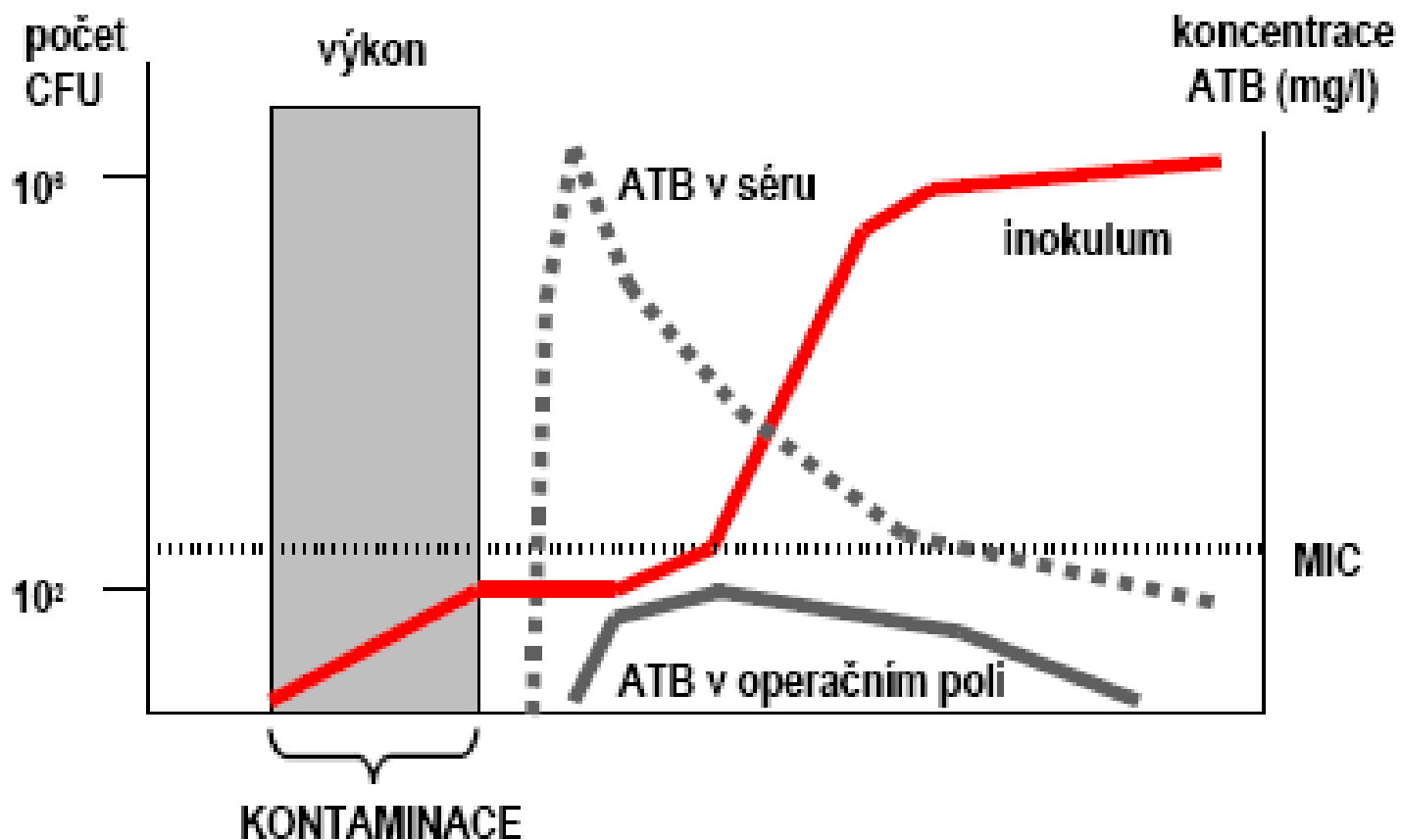


Antimikrobiální profylaxe v chirurgii - efekt předoperačního podání antibiotik



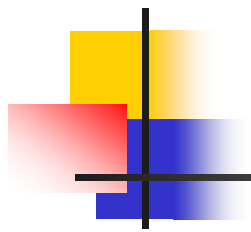


Antimikrobiální profylaxe v chirurgii - efekt pooperačního podání antibiotik



Doporučený způsob profylaxe s ohledem na chirurgický výkon

Chirurgický výkon	Infekční agens	Profylaxe
Traumatologie Ortopedie Cévní CH Hrudní CH jícen plíce, mediastinum	klostridia, stafylokoky stafylokoky stafylokoky smíš. aer.i anaer. flora	PEN,OXA, CEF I,Avrazor OXA,CEF I. OXA, CEF I. AMC/AMS, CEF II.
Koronární bypass, náhrada chlopně, ostatní kardioch.výkony na ot.hrudníku: Pacemaker implantace:	dtto stafylokoky, korynebakterie	dtto CEF I. CEF II.
Abdominální CH		
gastroduod. hepatobil. apendektomie kolorektální	smíš. aer. i anaer. flora dtto dtto převážně anaerobní flora	AMC/AMS,CEFII.,Avrazor dtto, dtto, dtto



Chirurgický výkon

Infekční agens

Profylaxe

Gynekologie

**(hysterektomie smíšená aerobní
i anaerobní flóra,
enterokoky, SRAG)**

**AMC/AMS, CEF II.
Avrazor**

Urologie

**nefrektomie
cystektomie
endoskopické výkony
rekonstrukční výkony**

**enterobakterie
enterokoky
cílená kultivace, terapie, profylaxe,
dtto**

**AMC/AMS, AMP, COT
dtto**



Profylaxe - dávkování vzhledem k váze pacienta

- Cefazolin 1g i.v. do 70 kg
 2g i.v. nad 70kg
 3g i.v. nad 90kg
- Cefuroxim 1,5g i.v. do 70 kg
 3g i.v. nad 70 kg
- Metronidazol 500mg do 90 kg
 1000 mg nad 90 kg
- AMP/SLB 1,5g i.v. do 70 kg
 3g i.v. nad 70kg
 nebo
- AMP/SLB 1,5g i.v. do 70 kg
 1,5g+AMP 1g nad 70 kg
 1,5g+AMP 2g nad 90 kg
 nebo
- AMO/CLA 1,2g i.v. do 70 kg
 1,2g+AMP 1g nad 70 kg
 1,2g+AMP 2g nad 90 kg



Profylaxe - dávkování vzhledem k váze pacienta – při alergii k betalaktamům

Vankomycin	1 g do 90 kg 1,5g nad 90 kg
Klindamycin	600 mg do 90 kg 900 mg nad 90 kg
Gentamicin	3-5mg/kg
Ciprofloxacin	400 mg do 90 kg 600 mg nad 90 kg



Antibiotika představují veliký selekční tlak, antibiotická profylaxe tvoří 20% celkové spotřeby antibiotik v nemocnicích

- **Nepřekračovat bez příčiny povolenou dobu podání profylaxe (dnes jedna dávka)**
- **Při delších chirurgických výkonech a větších ztrátách krve správné načasování dalších dávek (biologický poločas)**
- **Profylaxe není terapie, jde o chráněné koagulum**

Nejčastější chyby v profylaxi jsou poddávkování a překračování povolené doby profylaxe (selekce rezistentních kolonií)